

**LETTRÉ D’INFORMATION REMISE AU VOLONTAIRE**  
*Détermination de l’activité biologique de sérums enrichis*  
*Nutricell 1*

*Investigateur principal : Pr Ruddy Richard*

*Promoteur : INRA*

*Lieux d’étude*

*Unité d’Exploration en Nutrition (UEN) - Centre de Recherche en Nutrition Humaine d’Auvergne (CRNH), 58 rue Montalembert, 63009 Clermont-Ferrand cedex 1*

*Nom et téléphone du chargé de l’étude sur site : Dr N Meunier/A Blot - 04 73 60 82 53*

*Tel infirmière : 04 73 60 82 78*

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à un travail de recherche médicale.

Il est important que vous preniez connaissance de toutes les informations données dans ce formulaire avant d’accepter ou non de participer à ce travail de recherche.

Nous restons à votre entière disposition pour répondre à toutes les questions que vous pourriez vous poser.

Si vous acceptez de participer à cette étude, nous vous demandons de bien vouloir signer les deux exemplaires de la lettre d’information et du formulaire de consentement ci-joint :

- **un exemplaire** vous étant destiné,
- **un exemplaire à remettre au médecin.**

---

**OBJECTIF DE L’ETUDE**

Le protocole auquel nous vous proposons de participer vise à valider chez l’Homme la preuve de concept précédemment validée sur modèles animaux en testant l’influence de sérums humains enrichis sur des cultures de cellules ciblées.

Ce projet repose sur :

- ✓ **Une approche intégrative** prenant en compte l’aspect systémique de la biologie, notamment la barrière intestinale ;
- ✓ **Un nouveau concept** basé sur une approche nutritionnelle mixte associant une intervention clinique à des investigations cellulaires.

**CONTEXTE DE L’ETUDE**

Au même titre que l’obésité ou certaines cardiopathies, les atteintes de l’appareil locomoteur incluant notamment l’ostéoporose constituent un problème de santé publique majeur en raison de la morbidité et de la mortalité qui leur sont associées.

Le collagène de type I est la protéine constitutive majeure du tissu osseux. Il est utilisé dans la composition des biomatériaux pour la reconstruction des altérations osseuses. D’autre part, ingéré sous sa forme alimentaire, le collagène est reconnu pour diminuer la douleur de patients souffrant d’arthrose et semble être une piste intéressante pour prévenir la perte de masse osseuse liée à l’âge. En effet, des travaux précédents ont mis en évidence certains effets bénéfiques du collagène transformé (hydrolysé) dans un modèle de perte osseuse par carence hormonale. L’intérêt du collagène hydrolysé a été confirmé à la fois chez la femme ménopausée en complément du traitement de l’ostéoporose et de façon intéressante, également chez l’adolescent.

L'influence de cette supplémentation en collagène hydrolysé sera comparée à deux autres matrices : une matrice de protéines hydrolysées (Caséine) pour déterminer l'action spécifique du collagène par rapport à un apport protéique équivalent et un extrait de polyphénols dont l'effet bénéfique sur le tissu osseux a déjà été documenté.

### **METHODOLOGIE DE L'ETUDE**

Il s'agit d'une étude de recherche impliquant la personne humaine de catégorie 2  
L'étude, réalisée en ouvert, est constituée de 2 protocoles distincts. Une partie seulement des sujets qui seront inclus dans l'étude participera à la totalité des 2 protocoles.

La 1<sup>ère</sup> phase, réalisée en parallèle, contrôlée et randomisée, permettra de déterminer le pic d'absorption des produits de l'étude (gélules de polyphénols, poudre de Collagènes de porcs, bovins, poissons et caséines) en cinétique sur 4h, après ingestion. Vous devrez consommer un seul produit parmi les 6.

La 2<sup>ème</sup> phase, réalisée en cross over, consistera en un prélèvement au pic d'absorption après ingestion d'un des produits de l'étude pour une mise en culture du sérum recueilli. L'ordre d'administration des traitements pour la phase 2 est prédéterminé. Vous testerez le produit polyphénols et si vous faites partie des 10 volontaires tirés au sort, vous testerez les 5 autres produits (chaque produit sera à tester à un mois d'intervalle).

L'objectif de la phase 2 de l'étude est de déterminer l'influence des métabolites de collagènes sur le comportement des cellules osseuses (ostéoblastes et ostéoclastes).

### **DEROULEMENT DE L'ETUDE**

Dans le cadre de cette étude nous vous demanderons de venir 3 à 7 fois à l'Unité d'Exploration en Nutrition (UEN) du Centre de Recherche en Nutrition Humaine d'Auvergne (CRNH), dont une fois pour une visite de sélection, 1 fois pour une demi-journée de 5h environ (phase 1 de l'étude).

Une fois le pic d'absorption connu pour chacun des produits, vous serez de nouveau contacté pour la phase 2 de l'étude, d'enrichissement des sérums.

Soit 1 fois pour une prise de sang à jeun et un prélèvement au pic d'absorption du produit étudié (gélules de polyphénols)

Et si vous êtes tiré au sort, 5 autres fois pour une prise de sang à jeun et quelques heures plus tard au pic d'absorption pour les 5 autres produits d'étude (poudre de Collagènes de porcs, bovins, poissons et caséines).

#### ***Visite de sélection***

La visite de sélection aura lieu à l'Unité d'Exploration en Nutrition du Centre de Recherche en Nutrition Humaine d'Auvergne (site CHU Gabriel Montpied Clermont-Ferrand).

Avant toute investigation, vous aurez une information détaillée du protocole sur la base de cette notice d'information. Si vous êtes disposé à participer à l'étude que nous vous proposons, vous signerez cette lettre d'information ainsi que votre formulaire de consentement.

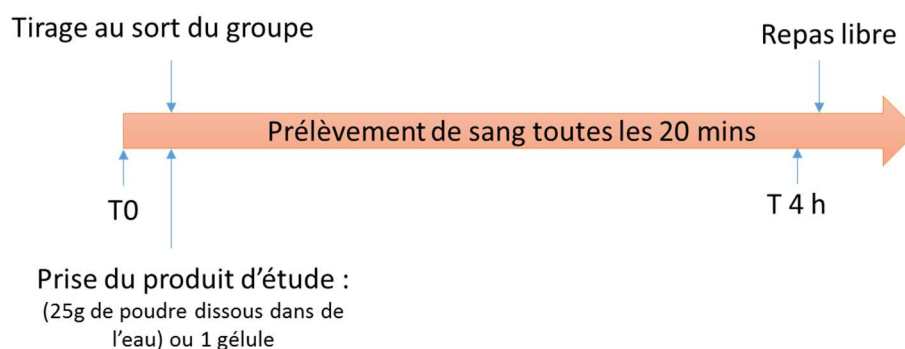
Cette visite à l'Unité d'Exploration (UEN) du CRNH Auvergne sera constituée d'un interrogatoire et d'un examen médical complet, réalisé par un des médecins investigateurs de cette étude, de façon à vérifier votre état de santé. Il vous sera fait un prélèvement sanguin à jeun (8 ml) pour réaliser un bilan biologique qui comprendra : une numération formule sanguine, plaquettes ainsi qu'un bilan rénal et hépatique. Un petit déjeuner vous sera offert au laboratoire à l'issue de la prise de sang.

Vous ne serez inclus définitivement dans le protocole que si les résultats de ces examens ne présentent aucune contre-indication majeure à la réalisation de l'étude et correspondent aux critères de sélection de l'étude.

### ***Visites dans le cadre du projet***

Si votre candidature est retenue, l'étude nécessite que vous veniez 1 demi-journée de 5h à l'Unité d'Exploration en Nutrition (UEN) du CRNH (phase 1 de l'étude) et une ou 6 fois supplémentaires pour la phase 2 de l'étude.

### **Phase 1 de l'étude :**



Entre 1 et 3 semaines après la visite de sélection, vous vous rendrez à l'Unité d'Exploration Nutritionnelle le matin à jeun depuis la veille au soir pour déterminer le pic d'absorption d'un des produits d'étude.

Nous vous demandons de ne pas faire d'activité physique la veille au soir de cette visite, de ne pas boire d'alcool. Vous devrez consommer le repas standardisé (jambon blanc, pâtes, yaourt nature et pomme).

Le matin à votre arrivée un cathéter vous sera posé afin de permettre des prélèvements sanguins successifs.

Un premier prélèvement de 10 ml sera réalisé juste avant l'ingestion du produit d'étude. Si vous faites partie du groupe qui consommera les collagènes et caséines.

Si vous vous trouvez dans le groupe consommant les gélules de polyphénols, un premier prélèvement de 5 ml sera réalisé à T0.

Après ce premier prélèvement sanguin à jeun, vous serez ensuite amené à consommer un des six produits de l'étude.

**Vous consommerez une seule des 6 matrices alimentaires pour cette phase de l'étude.**

La suite de la journée sera déterminée par une prise de sang toutes les 20min (10ml ou 5ml (groupe polyphénol) pendant les 4 heures qui suivront l'ingestion (soit 12 points + une prise de sang à t=0).

Durant cette période, vous pourrez vous déplacer dans l'Unité d'Exploration Nutritionnelle mais vous ne pourrez pas sortir du bâtiment.

A l'issue de la demi-journée de cinétique, un repas vous sera proposé.

## Visite 2 – phase 2 - Prélèvement au pic d'absorption (extrait polyphénolique)

Suite au premier résultat de la phase 1 nous vous recontacterons pour participer à cette partie de l'étude.

Vous devrez venir le matin à jeun de 12h.

Comme lors de la phase 1 nous vous demanderons de prendre un repas standardisé, élaboré par nos diététiciennes, la veille de cette matinée (jambon blanc, pâtes, yaourt nature et pomme).

Un premier prélèvement de 113 ml sera réalisé à T0. Après ce premier prélèvement sanguin à jeun, vous serez ensuite amené à consommer l'extrait polyphénolique (sous forme de gélule).

Au pic d'absorption (moins de 4 heures après), un deuxième prélèvement de 50 ml de sang sera réalisé. Une collation vous sera proposée à l'issue de cette matinée.

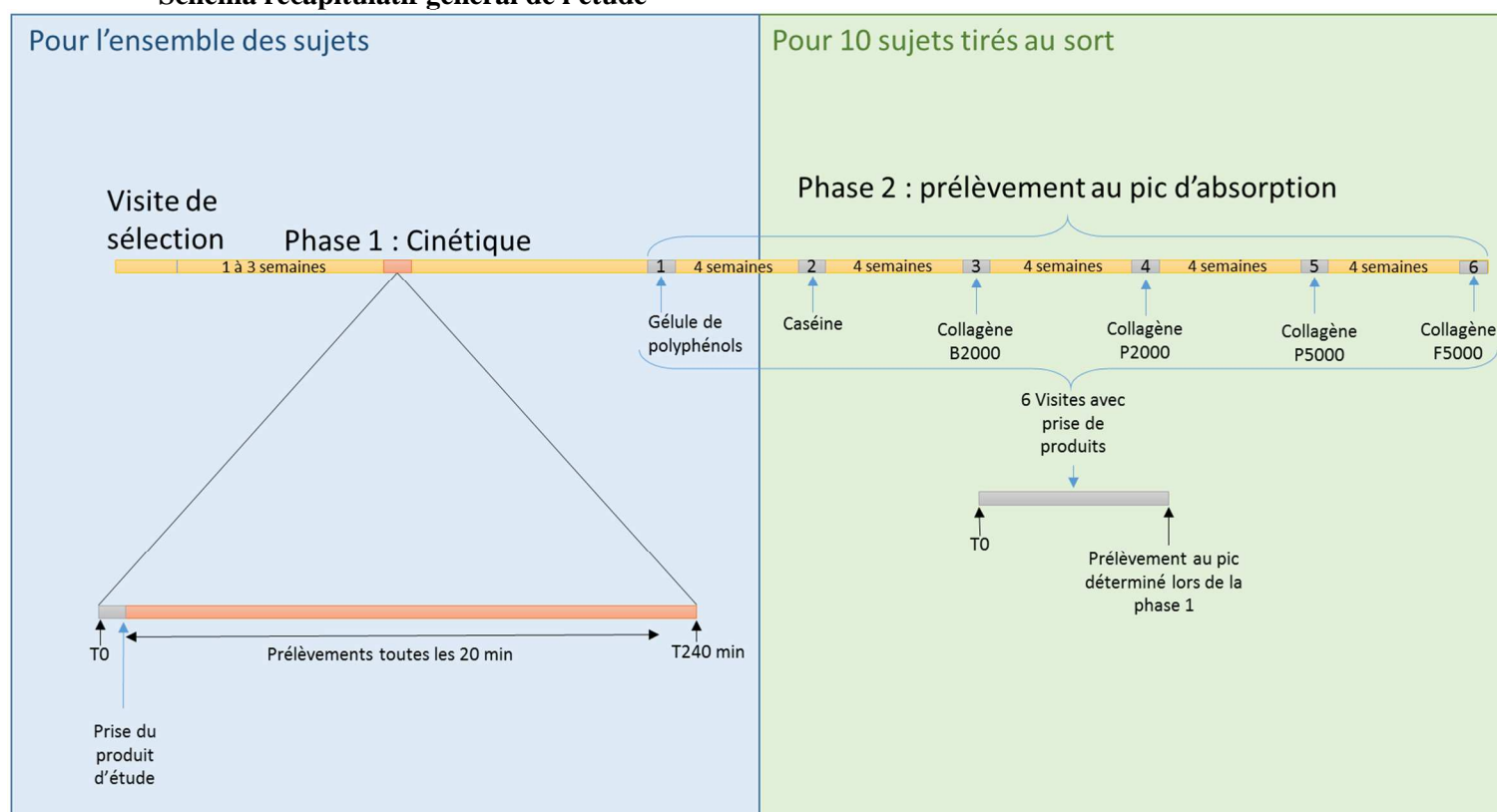
**Pour la suite de l'étude un tirage au sort aura lieu pour déterminer les 10 sujets qui testeront les 5 produits restants.**

## Visite 3, 4, 5, 6 et 7 – phase 2 – Prélèvement au pic d'absorption (collagènes et Caséines) (Pour 10 sujets tirés au sort et ayant donné leur accord)

Ces visites se dérouleront de la même manière que la visite 2, la seule différence sera le produit consommé : 4 matrices collagènes et Caséines soit 5 visites sur une période de 5 mois.

Chaque visite sera espacée d'au moins 4 semaines.

### Schéma récapitulatif général de l'étude



## **EFFETS INDESIRABLES / RAPPORT BENEFICE-RISQUE**

Les produits consommés pendant l'étude sont des produits déjà commercialisés. Les seuls inconvénients pouvant résulter dans cette étude sont d'éventuels problèmes infectieux ou inflammatoires liés aux prélèvements sanguins. Mais ces complications sont exceptionnelles et toutes les mesures d'asepsie nécessaires sont prises pour les éviter.

Votre participation volontaire à cette étude a pour but d'étudier le comportement des cellules osseuses suite à l'ingestion de différents produits alimentaires. Vous ne devez en attendre aucun effet délétère, ni bénéfique pour votre état de santé.

Entre les visites, vous devrez informer le médecin de toute prise de médicament.

Votre suivi pendant toute l'étude portera sur la survenue d'évènements indésirables ainsi que sur les éventuelles modifications des traitements médicamenteux. Vous pourrez, si vous le souhaitez, contacter à tout moment une des personnes impliquées dans l'étude (scientifiques, investigateurs, infirmières, attachées de recherche clinique...).

## **VOLUMES DE SANG PRELEVE – ECHANTILLONS BIOLOGIQUES**

8 ml seront prélevés à tous les sujets pour le bilan biologique de sélection.

Pour la phase 1 (groupe : extrait polyphénolique) 65 ml de sang seront prélevés, phase 1  
Collagènes et Caséines : 130 ml de sang.

Pour la phase 2, 163 ml de sang seront prélevés à chaque visite.

Au maximum pour votre participation : 1116 ml de sang seront prélevés avec un espace de 4 semaines entre chaque visite (don du sang = 480 ml, 5 dons maximum/an pour les hommes).

Vos échantillons sanguins seront stockés dans un 1<sup>er</sup> temps et de façon temporaire à l'UEN et au CRB (Centre de ressources Biologique du CHU de Clermont-Ferrand) puis ensuite transférés et stockés à l'Unité de Nutrition Humaine, INRA Auvergne Rhônes Alpes, site de Theix jusqu'aux analyses. Ils serviront pour la détermination du pic d'absorption pour la phase 1 et pour étudier le comportement des cellules osseuses suite à l'ingestion des différents produits alimentaires de l'étude.

L'ensemble des échantillons collectés sera détruit lorsque les résultats de cette étude auront été publiés. Si les résultats ne sont pas publiés les échantillons seront détruits 15 ans après la fin de l'étude. Vous pouvez bien entendu retirer votre consentement à tout moment concernant la conservation de vos échantillons.

## **MODALITES PRATIQUES**

La durée totale de l'étude sera de 18 mois.

La durée de votre participation sera de 8 mois maximum à partir de la première visite.

La durée d'exclusion sera de 3 mois. Vous ne pourrez pas participer à un autre protocole dans les 3 mois qui suivent celui-ci.

Le montant de l'indemnité est fixé à 100 euros pour la phase 1 et 50 euros par visite pour la phase 2. En cas d'abandon prématuré de l'étude, une indemnisation au prorata du nombre de visites sera prévue. Néanmoins, nous nous réservons le droit de vous exclure et de ne pas vous indemniser pour défaut manifeste de compliance.

## **ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES**

Cette étude respecte les normes de Bonne Pratique Clinique définies par l'ANSM. Elle a été conçue dans l'esprit des assemblées d'Helsinki et de Fortaleza (révision de 2013). Elle a été soumise

à l’approbation du Comité de Protection des Personnes Ile de France XI qui a donné son approbation en date du ...../...../.....

## **RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES**

### **Traitement des données et droit d’accès**

Vos données individuelles nécessaires à l’étude, rassemblées sous une forme anonymisée, sont transmises au promoteur pour être traitées par informatique afin d’analyser les résultats de la recherche au regard de l’objectif qui vous a été présenté. Sous cette forme, elles peuvent aussi être transmises aux Autorités de Santé Françaises ou Etrangères.

D’autre part, le représentant du promoteur ou celui des Autorités de Santé, tenu au secret professionnel, peut avoir accès à votre dossier pour contrôle de conformité.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l’informatique et aux libertés, le fichier a reçu l’autorisation de la CNIL et vous disposez d’un droit d’accès et de rectification que vous pouvez exercer auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui, seul, connaît votre identité.

Vous disposez également d’un droit d’opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d’être utilisées et traitées dans le cadre de cette recherche.

Vous pouvez également accéder directement ou par l’intermédiaire d’un médecin de votre choix à l’ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l’article L1111-7 du Code de la Santé Publique.

Vous acceptez d’être inscrit dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches impliquant la personne humaine (article L.1121-16 du Code de la santé publique). Vous avez la possibilité de vérifier auprès du ministère chargé de la santé l’exactitude des données vous concernant présentes dans ce fichier et la destruction de ces données au terme du délai prévu par le Code de la Santé Publique.

Les données cliniques et/ou biologiques vous concernant et recueillies dans le cadre de cette étude pourront, sauf opposition de votre part, être utilisées pour des recherches, dans le respect de la confidentialité. Ces recherches ont pour but de faire progresser les connaissances scientifiques. Vous pouvez exprimer votre opposition à tout moment auprès de l’Unité d’Exploration en Nutrition du Centre de Recherche en Nutrition Humaine d’Auvergne (Pr Ruddy Richard). Conformément à la loi, aucun examen de vos caractéristiques génétiques ne sera réalisé sans votre consentement écrit.

Les résultats globaux du projet vous seront communiqués à l’issue de la recherche.

L’INRA, en tant que promoteur, a souscrit une assurance responsabilité civile contractée auprès de la compagnie AXA (N° de police 4623359604), afin de pouvoir vous dédommager si votre état de santé s’altérait suite à votre participation à cette étude et dans la mesure où il pourra être établi que ces dommages sont la conséquence directe de l’étude.

Vous ne signerez votre consentement écrit que si, après lecture de cette note et discussion avec le médecin, vous vous sentez, a priori, disposé à participer à l’étude. Si vous décidez de participer, vous signerez le consentement écrit indiquant que vous avez lu et compris cette information et que votre participation a été librement décidée. Toutefois, si vous changez d’avis pour quelques raisons que ce soit, vous restez libre de quitter l’étude à tout moment sans avoir à vous justifier, et sans préjudice légal ou médical.

### **Personnes à contacter**

En cas de problèmes, d’événements indésirables en cours d’étude ou de questions, vous pouvez-vous adresser aux personnes suivantes :

<b>Vos contacts dans l’étude (nom, prénom, téléphone, adresse) Pour toutes vos questions</b>
Infirmière : _Hélène Parrot, Dominique Provenchère – Tel 04 73 60 82 78 Diététiciennes : Aurélie Caille, Noëlle Lyon – Tel 04 73 60 82 61 Chargé de l’étude : Adeline Blot, Nathalie Meunier – Tel 04 73 60 82 53
<b>Coordonnées du médecin référent du patient</b>
Dr Laporte Françoise / Dr Amandine Prulière Tel : 04 73 60 82 51 .....

Si vous prenez part à cette étude, merci de votre aide.

Fait à ....., le  
.....,

*Signature du volontaire suivi de la mention manuscrite « lu et compris »*

## FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

### *Détermination de l’activité biologique de sérums enrichis Nutricell 1*

*Investigateur principal : Pr Ruddy Richard*

*Promoteur : INRA*

*Lieux d’étude*

*Unité d’Exploration en Nutrition (UEN) - Centre de Recherche en Nutrition Humaine d’Auvergne  
(CRNH), 58 rue Montalembert, 63009 Clermont-Ferrand cedex 1*

*Nom et téléphone du chargé de l’étude sur site : Dr N Meunier/A Blot - 04 73 60 82 53*

*Tel infirmière : 04 73 60 82 78*

Je soussigné(e) (nom, prénom) .....

Né(e) le .....

**Domicilié(e) à** .....

Certifie être affilié ou bénéficiaire d’un régime de Sécurité Sociale

Déclare

- que le Docteur (nom, prénom) ..... m'a proposé de participer à l'étude sus-nommée,
- qu'il m'a expliqué en détail le protocole
- qu'il m'a notamment fait connaître :
  - \* l'objectif, la méthode et la durée de l'étude
  - \* les contraintes et les risques potentiels encourus
  - \* mon obligation d'inscription à un régime de sécurité sociale
  - \* l'avis du Comité de Protection des Personnes Ile de France XI (avis favorable émis en date du .....).
  - \* mon droit de refuser de participer et, en cas de désaccord, de retirer mon consentement à tout moment
  - \* que je ne serai pas autorisé à participer à d'autres études cliniques au cours de ce protocole, et dans les 3 mois qui suivent la fin de cette expérimentation.
  - \* que dans le cadre de cette étude, le promoteur, l'INRA, a souscrit une assurance couvrant cette recherche
- que j'ai répondu en toute bonne foi aux questions concernant mon état de santé et ma participation à d'autres études.
- que je ne suis pas placé sous sauvegarde de justice
- qu'il m'a été précisé que je pouvais m'opposer à la conservation de mes échantillons et à leur réutilisation pour des programmes de recherches médicales ou scientifiques visant à améliorer les connaissances

Les informations relatives à l'étude recueillies par l'investigateur sont traitées confidentiellement. J'accepte :

- que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé anonyme. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 août 2004 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité.

**Après avoir discuté librement et obtenu réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche impliquant la personne humaine dans les conditions précisées dans le formulaire d'information et de consentement.**

Fait à ....., le.....

*Signature du participant précédée de la mention  
"lu et compris"*

*Signature du médecin investigateur  
ayant recueilli le consentement*